

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第 12 条、法施行規則第 56 条)
[PCT36 条及び PCT 規則 70]

REC'D 02 JUN 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 YG2003-60PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知 (様式 PCT/ IPEA/416) を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/15243	国際出願日 (日.月.年) 28.11.2003	優先日 (日.月.年) 29.11.2002
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 31/16, 31/336, A61P35/04		
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人科学技術振興機構		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第 57 条 (PCT36 条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>6</u> ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT 規則 70.16 及び PCT 実施細則第 607 号参照) この附属書類は、全部で <u>5</u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35 条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 10.06.2004	国際予備審査報告を作成した日 09.05.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 八原 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9261

様式 PCT/IPEA/409 (表紙) (1998 年 7 月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-3, 5-8, 10-19, 21-26 ページ、出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 4, 9, 20 ページ、28.01.2005 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 10, 13 項、出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 補充欄参照 項、_____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 図面 第 1/5-5/5 ページ/図、出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、_____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、_____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☒ 請求の範囲 第 2, 4, 6, 12 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 14, 15

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 14, 15 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第 12 条 (PCT 35 条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1, 3, 5, 7, 8-11, 13

請求の範囲

有
無

進歩性 (I S)

請求の範囲 1, 3, 5, 7, 8-11, 13

請求の範囲

有
無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1, 3, 5, 7, 8-11, 13

請求の範囲

有
無

2. 文献及び説明 (PCT 規則 70. 7)

国際調査報告において、以下の文献が提示された。

文献 1 : J P 2 0 0 1 - 0 1 7 1 8 4 A (株式会社医学生物学研究所)

文献 2 : J P 2 0 0 1 - 5 2 3 6 9 5 A (ザ スクリップス リサーチ インステ
イチュート)

文献 1 には、コネキシン 26 に結合してそのギャップ結合を阻害する機能を有す化合物が、癌の転移抑制作用を有し、癌転移抑制剤として用い得ることが記載されている。

文献 2 には、オレアミド類が、コネキシンのギャップ結合を阻害することが記載されており、該オレアミド類として、分子内にシス配置の置換基を有する 3 員環を含む脂肪酸も挙げられている。

しかしながら、文献 1、2 のいずれにも、3 員環がオキシランである化合物が、コネキシン 26 の機能を選択的に阻害する点について、記載も示唆もされていない。

したがって、本国際出願の請求の範囲 1, 3, 5, 7-11, 13 に記載のものは、文献 1、2 に対して、新規性も進歩性も有する。

Ⅷ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1, 3, 5, 7, 8-11, 13 は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 I-1 欄の続き

請求の範囲

第 15 項、24. 09. 2004 付で国際予備審査機関が受理したもの。
第 1, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 14 項、28. 01. 2005 付で国際予備審査機関が受理したもの

ために、コネキシシン 26 の機能を阻害する化合物であって、分子内に、シス配置の置換基を有する 3 員環を含んでいることを特徴としている。

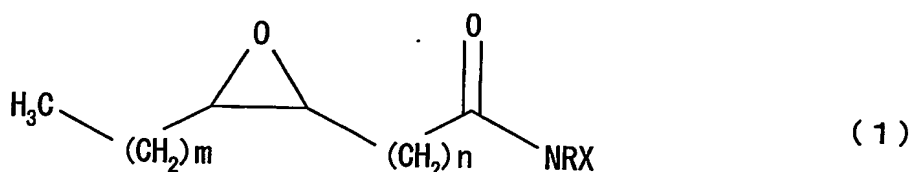
ここで、上記「コネキシシン 26 の機能を阻害」とは、本発明のコネキシシン 26 阻害剤を投与することにより、投与前よりもコネキシシン 26 が
5 関与する機能が抑制されていればよい。例えば、コネキシシン 26 の発現量が低下したり、コネキシシン 26 によるギャップ結合の形成が阻害されていることを意味する。

上記置換基のうち少なくとも 1 つの置換基は、その置換基の末端にカルボニル基を有する官能基を含んでいることが好ましい。

10 上記カルボニル基を含む官能基は、第 1 アミドであることが好ましい。

上記 3 員環は、オキシランであることが好ましい。

本発明のコネキシシン 26 阻害剤は、一般式 (1)



20 (式中、R は水素原子または炭化水素基であり、X は、水素原子、メタンスルフォニル基、エタンスルフォニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基のいずれかであり、m は 4 ~ 10 の整数、n は 4 ~ 7 の整数である) で表される化合物であってもよい。

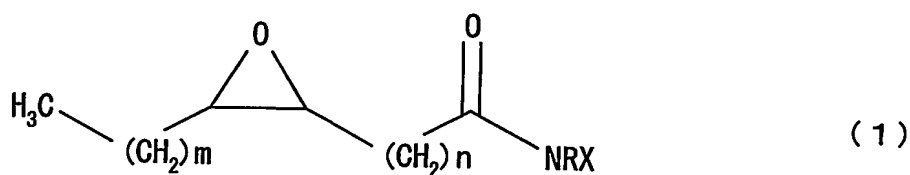
また、本発明のコネキシシン 26 阻害剤および癌転移抑制剤は、コネキシシン 26 の機能を阻害する化合物であって、シス配置の 2 重結合を含ん

）構造を含む脂肪酸を主鎖とする化合物（好ましくは、その脂肪酸の末端カルボキシル基がアミドである化合物）からなるものと換言できる。

上記含オキシラン脂肪酸族アミドは、生体由来の脂肪酸と同じ程度の直鎖脂肪酸由来の含オキシラン脂肪酸族アミドであることが好ましい。具体的には、脂肪酸の炭素数は、12～21が好ましく、16～20がより好ましく、炭素数18からなる（例えば、オレイン酸）ことが特に好ましい。なお、「生体由来の脂肪酸」とは、生体内で代謝・分解されることによって、生合成される脂肪酸を意味する。すなわち、生体由来の脂肪酸は、通常、生体に含まれている脂肪酸である。これにより、生体分子に近いコネキシン26阻害剤となる。従って、このコネキシン26阻害剤を、副作用の少ない癌転移抑制剤として利用できる。

また、上記含オキシラン脂肪酸族アミドにおいて、オキシラン構造は、特に限定されるものではないが、末端アミドカルボニル炭素から数えて、9番目の炭素と10番目の炭素間にあることが好ましい。これにより、コネキシン26阻害活性が高くなる。

本発明のコネキシン26阻害剤としては、例えば、一般式（1）



で示される含オキシラン脂肪酸族アミドであることが好ましい。

一般式（1）において、置換基Rの炭化水素基としては、前述したシス配置の置換基における炭化水素基と同様のものである。

また、一般式（1）において、末端アミドに結合する置換基Xは、水

窒素雰囲気下、9 (Z) -オクタデセン酸 (490 mg 1.8 mmol) の無水メチレンクロリド溶液 (8.5 mL) に氷冷下、オキザリルクロリド (0.45 mL, 5.3 mmol) を滴下して、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去して、氷冷下、アンモニア水 (10 mL) を加え、室温で30分攪拌した後、水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL × 3) を加えて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) を用いて精製し、オレアミド (350 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0.88 (3H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.24–1.33 (20H, m), 1.58–1.65 (2H, m), 1.99–2.02 (4H, m), 2.22 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 5.32–5.36 (2H, m)。

〔実施例2〕 8-[(2S*3R*)-3-オクチルオキシラン-2-イル]オクタンアミドの製造

実施例1で得られたオレアミド (53 mg, 0.19 mmol) のメチレンクロリド溶液 (3 mL) に、氷冷下、 α -クロロ過安息香酸 (49 mg, 0.23 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。氷冷下、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製し、一般式 (1) に含まれる化合物の1つである含オキシランアミド (M

請 求 の 範 囲

1. (補正後) コネキシン 26 の機能を阻害する化合物を含む癌転移抑制剤であって、上記化合物は、シス配置の置換基を有するオキシランを含む脂肪族アミドであること特徴とする癌転移抑制剤。

2. (削除)

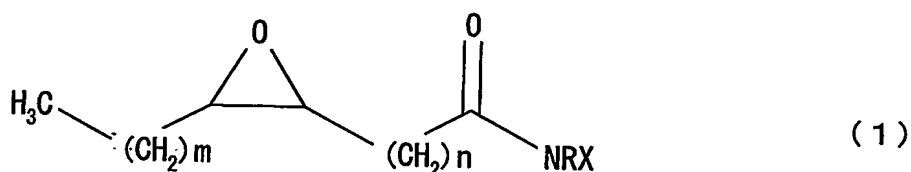
3. (補正後) 上記脂肪族アミドは、生体由来の脂肪酸に由来するものであることを特徴とする請求の範囲 1 に記載の癌転移抑制剤。

4. (削除)

5. (補正後) 上記脂肪族アミドは、第 1 アミドであることを特徴とする請求の範囲 1 または 3 に記載の癌転移抑制剤。

6. (削除)

7. (補正後) 一般式 (1)



(式中、R は水素原子または炭化水素基であり、X は、水素原子、メタンスルフォニル基、エタンスルフォニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基のいずれかであり、m は 4 ~ 10 の整数、n は 4 ~ 7 の整数である)

で表される請求の範囲 1、3、または 5 に記載の癌転移抑制剤。

8. (補正後) コネキシン 26 に対するギャップ結合細胞間コミュニケーション (GJIC) 値が、4 以下であることを特徴とする請求の範囲 1、3、5、または 7 に記載の癌転移抑制剤。

5 9. (補正後) コネキシン 43 の機能を阻害しない請求の範囲 1、3、5、7、または 8 に記載の癌転移抑制剤。

10. コネキシン 43 に対するギャップ結合細胞間コミュニケーション (GJIC) 値が、6 以上であることを特徴とする請求の範囲 9 に記載の癌転移抑制剤。

10 11. (補正後) コネキシン 26 の機能を阻害する化合物であって、シス配置の置換基を有するオキシランを含む脂肪族アミドからなるコネキシン 26 阻害剤。

12. (削除)

15 13. コネキシン 26 の機能を阻害する化合物であって、シス配置の 2 重結合を含んでいる不飽和脂肪酸アミドからなるコネキシン 26 阻害剤。

20 14. (補正後) 上記オキシランは、上記カルボニル基の炭素、または、上記脂肪族アミドの末端アミドカルボニル基の炭素から数えて、9 番目と 10 番目との間に形成されていることを特徴とする請求の範囲 1、3、5、または 7 に記載の癌転移抑制剤。

15 15. 一般式 (1) において、R および X が水素原子であり、m および n が 7 であることを特徴とする請求の範囲 7 に記載の癌転移抑制剤。